

La terapia di resincronizzazione nello scompenso cardiaco: ruolo dell'ecocardiografia

Anna Giunta*, Fabio Capasso°, Gabriella Grimaldi°, Giovanni Maddalena°, Giuseppe Stabile°, Pietro Turco°, Vincenzo La Rocca°, Antonio De Simone°

* Cardiologia - AO Marcianise, ° Cardiologia - Casa di Cura San Michele - Maddaloni (CE)

Introduzione

Vi è ormai crescente e consolidata evidenza dei benefici indotti dalla terapia elettrica di resincronizzazione (CRT) in pazienti con severa disfunzione contrattile del ventricolo sinistro e disturbi della conduzione, specificamente con aspetto di blocco di branca sinistra (BBS) all'elettrocardiogramma di superficie, in corso di cardiomiopatia dilatativo-ipocinetica (CMD) a differente etiologia. Tali benefici si esplicano sia in termini di miglioramento dei sintomi, della qualità di vita e della tolleranza all'esercizio¹⁻⁶ sia in termini di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità^{7,8}, come sufficientemente documentato da numerosi trials prospettici, controllati e randomizzati.

Il razionale dell'impiego della CRT nasce dalla dimostrazione che l'anomala sequenza di attivazione elettrica in corso di BBS è in grado di indurre una asincronia di contrazione sia inter che intraventricolare. Infatti, il BBS non solo ritarda l'attivazione ventricolare sinistra rispetto a quella destra^{9,10} sovvertendo la fisiologica sequenza, ma anche quella della parete laterale del ventricolo sinistro rispetto al setto interventricolare¹¹, con la conseguenza di indurre variazioni regionali delle condizioni di carico, con parziale redistribuzione regio-

nale dello stress, del flusso miocardico e del metabolismo cardiaco¹¹. Tali effetti emodinamici sulla sincronia ventricolare possono contribuire di per sé alla progressione della malattia¹², peggiorando la disfunzione contrattile del ventricolo sinistro: viene così a profilarsi per l'asincronia elettroindotta dal BBS un vero e proprio ruolo di fattore patogenetico nel determinismo della progressione della insufficienza cardiaca¹³.

Tanto premesso, è intuitivo come la letteratura dedicata si sia arricchita con rapida espansione di una messe di lavori tesi alla definizione ed alla quantizzazione dell'asincronia in tali pazienti, anche alla luce della scarsa sensibilità e specificità diagnostica riconosciuta al solo dato elettrocardiografico, espresso come durata del QRS all'ecg di superficie. Infatti, se un prolungamento del

QRS > 150 msec può essere di ausilio nell'identificazione dell'asincronia interventricolare¹³, l'assenza di correlazione tra durata del QRS ed asincronia intraventricolare non consente di considerare tale parametro un marker specifico di asincronia¹⁴.

Si è così andata definendo nel tempo la crescente evidenza del ruolo dell'ecocardiografia nella definizione di almeno 3 dei 4 livelli di asincronia presenti nella CMD con BBS, e che possono essere corretti dalla CRT: 1) asincronia atrio-ventricolare, 2) asincronia interventricolare, 3) asincronia intraventricolare, 4) asincronia intramurale. Mentre per quest'ultima lo strumento diagnostico è oggi rappresentato dal mappaggio tridimensionale non fluoroscopico, le prime tre possono essere rilevate con sufficiente accuratezza dalla tecnica ecocardiografica, il che costituisce l'oggetto della presente revisione.

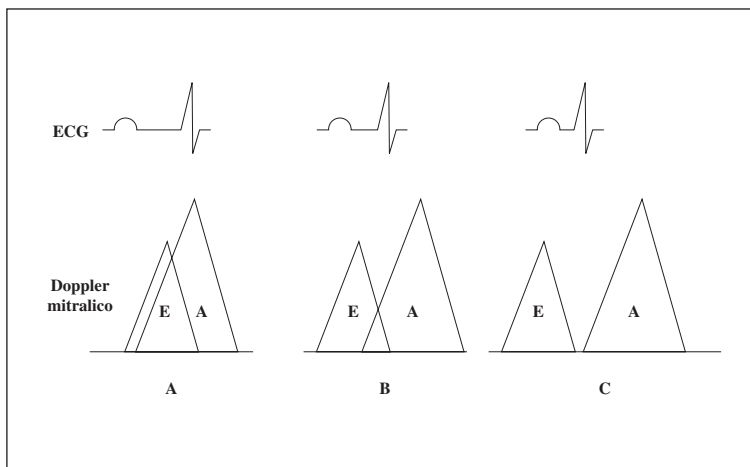


Fig. 1 - Rappresentazione schematica delle variazioni indotte sul profilo velocimetrico Doppler transmitralico dalla durata dell'intervallo PR all'ecg di superficie. È ben evidente una fusione delle onde E ed A con una riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro nella condizione di PR allungato (A), e come la progressiva riduzione del PR tende a normalizzare il profilo velocimetrico diastolico (B,C).

Asincronia atrio-ventricolare

La normale sequenza di attivazione A-V, con un appropriato timing del riempimento diastolico ventricolare, è essenziale ai fini del mantenimento di una gittata cardiaca adeguata. La presenza di un allungamento dell'intervallo PR, di frequente riscontro nei pazienti affetti da CMD, determina una anomala attivazione, caratterizzata da una contra-

zione atriale prematura, con perdita del normale contributo atriale al riempimento ventricolare. Tale sequenza di eventi è ben documentabile all'esame velocimetrico Doppler transmitralico (Fig. 1) con la fusione delle onde E ed A nonché con la riduzione del periodo di riempimento diastolico totale, anch'esso misurato con il Doppler dall'inizio dell'onda E alla fine dell'onda A. Nella Fig. 1 sono altresì schematizzati gli effetti della progressiva riduzione dell'intervallo PR sul riempimento diastolico totale e sul profilo velocimetrico della curva. La presenza di un intervallo PR allungato può altresì condizionare la comparsa di una insufficienza mitralica "presistolica" (Fig. 2), secondaria ad un gradiente pressorio ventricolo-atriale abnormemente elevato in fase telediastolica, esplicantesi a mitrale semichiusa. Anche la quota



pre-sistolica del rigurgito mitralico può essere quindi corretta da una normalizzazione dell'intervallo PR (Fig. 2), al pari del riempimento diastolico. La metodica ecocardiografica appare pertanto indispensabile oltre che per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'asincronia A-V anche per la programmazione più adeguata dell'A-V delay in pazienti sottoposti a CRT, soprattutto in relazione al fatto che, purtroppo, non esiste un intervallo A-V ideale, valido per tutti i pazienti. Infatti, pur nell'ottica che la riduzione di un intervallo PR allungato migliora il riempimento diastolico e quindi la gittata sistolica, una sua eccessiva riduzione può indurre un peggioramento dei parametri di funzione ventricolare, quali il dp/dt e la pressione pulsatoria in aorta¹⁵. La metodica ecocardiografica appare oggi come quella più attendibile e di maggiore eseguibilità per l'ottimizzazione dell'A-V delay, essendo il target da raggiungere rappresentato da un intervallo più corto in corrispondenza del quale sia possibile registrare la migliore sequenza delle onde E ed A, senza che quest'ultima sia troncata dal click di chiusura della mitrale (Fig. 3)¹⁶ e senza più evidenza del rigurgito mitralico pre-sistolico. La procedura di ottimizzazione va ripetuta ad ogni controllo successivo del device in quanto l'A-V delay ottimale può risultare variabile nel tempo per lo stesso paziente.

Asincronia interventricolare

L'asincronia interventricolare, secondaria ad un ritardo di attivazione del ventricolo sinistro rispetto al destro, è un evento di frequente riscontro in pazienti con CMD e BBS, che si verifica a seguito di una anomala attivazione del ventricolo sinistro attraverso le fibre del Purkinie. Tale anomala attivazione può essere la conseguenza di un processo patologico specifico del tessuto di conduzione o rappresentare il prodotto dell'eterogeneità di propagazione dell'impulso, secondaria ad una fibrosi interstiziale patologica che ne altera la velocità di conduzione intramiocardica. Quale ne sia l'elettrogenesi, tale fenomeno conduce ad un sovvertimento della sequenza degli eventi

meccanici che sono alla base dell'emodinamica bi-ventricolare, ed in particolare si assiste ad un ritardo degli eventi meccanici ventricolari sinistri rispetto ai corrispondenti eventi di destra. In tali casi, l'asincronia interventricolare può essere documentata con sufficiente precisione dalla metodica ecocardiografica Doppler convenzionale, confrontando gli intervalli di tempo tra l'inizio dell'onda q all'ecg e l'inizio dell'onda di flusso sistolico polmonare ed aortico (Fig. 4), che in genere evidenzia un ritardo elettromeccanico sistolico del ventricolo sinistro ($q-A > 100$ msec). La differenza algebrica $\Delta PEP = (q-Ao)-(q-P)$ dei due periodi pre-espulsivi è espressa pertanto da un valore positivo, che sarà tanto maggiore quanto più i due ventricoli sono desincronizzati, ed appare altresì correlata con la durata del QRS. Osservazioni preliminari¹⁷ hanno infatti dimostrato che la maggior parte dei pazienti

con durata del QRS > 150 msec presentavano un valore di $\Delta PEP > 40$ msec, valore che viene attualmente considerato come il cut-off in grado di discriminare, tra i pazienti con durata del QRS compresa tra 120 e 150 msec, quelli che potrebbero giovare di una eventuale CRT. Un ulteriore parametro di asincronia interventricolare viene derivato dall'applicazione della metodica tissue Doppler (TDI), confrontando l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'onda q all'ecg e l'inizio dell'onda sistolica (S) registrata a livello dell'angolo laterale dell'anulus mitralico (q-Sm) e dell'angolo laterale dell'anulus tricuspido (q-St)¹³. Un valore $(q-Sm)-(q-St) > 70$ msec viene considerato espressione di una asincronia interventricolare significativa.

Asincronia intraventricolare

Il terzo livello di asincronia che può essere presente in pazienti con CMD e BBS o blocco intraventricolare è responsabile, in misura variabile, della riduzione dell'efficienza meccanica del ventricolo sinistro. Infatti, l'eterogeneità della contrazione all'interno del ventricolo sinistro

genera differenti condizioni regionali di post-carico, disperdendo l'efficienza contrattile del miocardio nel trasferimento della quota eiettiva da una sede all'altra della camera ventricolare piuttosto che in aorta. In talune condizioni può verificarsi che la contrazione delle regioni ventricolari attivate più tardivamente si verifichi dopo la chiusura delle semilunari aortiche, generando quella condizione di ispessimento post-sistolico, tuttora oggetto di differenti ipotesi interpretative. Anche in questo caso l'ecocardiografia, nelle sue varie applicazioni, è la metodica di più immediata fattibilità.

Tecnica M-mode

Recenti osservazioni di Pitzalis e coll.¹⁷, effettuate su una casistica personale di pazienti con CMD e BBS, hanno documentato l'utilità di un parametro facilmente misurabile con tecnica monodimensionale, il ritardo settoparete posteriore (SPWMD), calcolato come il più breve intervallo tra la massima dislocazione posteriore del setto e quella massima anteriore della parete posteriore (proiezione short-axis a livello dei m. papillari) quale indice di asincronia intraventricolare (Fig. 5). In particolare, gli AA hanno dimostrato che un SPWMD > 130 msec era in grado di predire un favorevole rimodellamento inverso dopo CRT nei loro pazienti, con una specificità del 63% ed un valore predittivo positivo dell'80%. Un altro indice di asincronia intraventricolare, sempre misurabile con ecocardiografia M-mode, è rappresentato dal ritardo di attivazione della parete postero-laterale del ventricolo sinistro, abitualmente l'ultima ad attivarsi nei pazienti con BBS, misurato dall'inizio dell'onda q all'ecg di superficie all'acme della contrazione della parete postero-laterale, registrata in asse lungo, parallelamente all'anello mitralico (Fig. 6). Un intervallo q-acme contrazione parete laterale > 290 msec, con una FC 70 bpm, (Alciati M, Miceli S. dati non pubblicati) è indicativo di una asincronia intraventricolare, soprattutto se rapportato agli intervalli q-fine eiezione aortica e q-inizio onda E.

Tecnica Doppler convenzionale

L'impiego della velocimetria Doppler convenzionale consente di identificare con accuratezza l'inizio della eiezione aortica, al piede della corrispondente curva velocimetrica, e, con essa, la stima del ritardo elettromeccanico del ventricolo sinistro, misurato dall'inizio dell'onda q dell'ecg all'inizio dell'eiezione: viene generalmente considerata indicativa di una asincronia intraventricolare una durata di tale intervallo $(q\text{-inizio flusso aortico}) > 140$ msec (Fig. 4).

Tissue Doppler Imaging (TDI)

L'avvento del TDI, tecnica ecocardiografica introdotta da Mc Dicken e Sutherland nel 1992 che, come noto, consente, attraverso opportune modifiche dell'hardware e del software dell'ecografo, l'analisi Doppler del movimento regionale delle pareti cardiache, ha notevolmente incrementato il numero dei parametri utilizzabili per la valutazione dell'asincronia intraventricolare. A tal fine, il TDI può essere impiegato in tutte le sue applicazioni, ovvero sia il color M mode, il 2D color ed il Doppler spettrale, anche se le prime due richiedono l'utilizzo di software dedicati. Con l'impiego del Doppler spettrale è possibile una analisi quantitativa real time dei tempi di attivazione dei vari segmenti del ventricolo sinistro e la loro comparazione. Il più utilizzato dei parametri derivati dall'analisi spettrale è il ritardo setto-laterale, ricavato dalla differenza tra il ritardo elettromeccanico della parete laterale (dall'inizio dell'onda q dell'ecg all'inizio, o al picco, dell'onda S di velocità regionale sistolica) ed il corrispondente ritardo a livello del setto interventricolare (Fig. 7). In particolare, un ritardo settoparete laterale > 60 msec¹⁸ viene considerato espressione di una significativa asinergia di contrazione intraventricolare di tipo orizzontale. Con l'impiego del TDI spettrale Yu e coll.¹⁹ hanno documentato un miglioramento della sincronia di contrazione ventricolare sinistra post-CRT espressa da una significativa riduzione della dispersione dei tempi

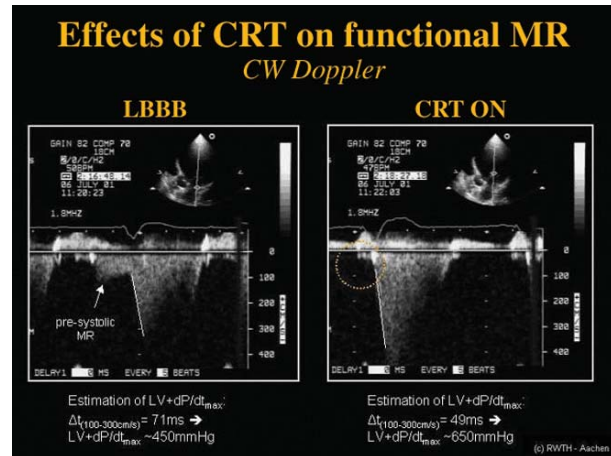


Fig. 2 - Registrazione CW Doppler dell'insufficienza valvolare mitralica (MR) (proiezione 5 camere apicale) in paziente con CMD e BBS prima (pannello di sinistra) e dopo CRT (pannello di destra). L'insufficienza mitralica diastolica (freccia bianca), non è più evidente nel complesso a destra elettroindotto con AV delay ottimizzato.

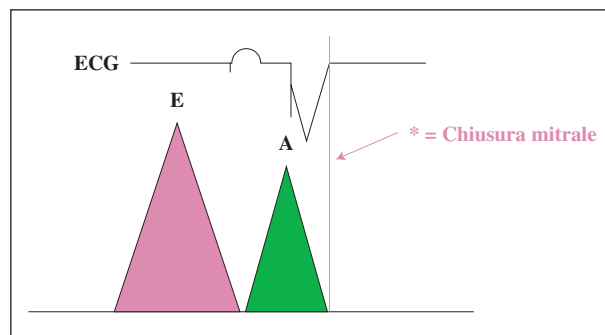


Fig. 3 - Esempio di AV delay ottimizzato all'Eco-Doppler con normale coincidenza del click di chiusura della mitrale con la fine dell'onda A; l'intervallo AV così regolato elimina l'overlap tra fase eiettiva e riempimento telediastolico.

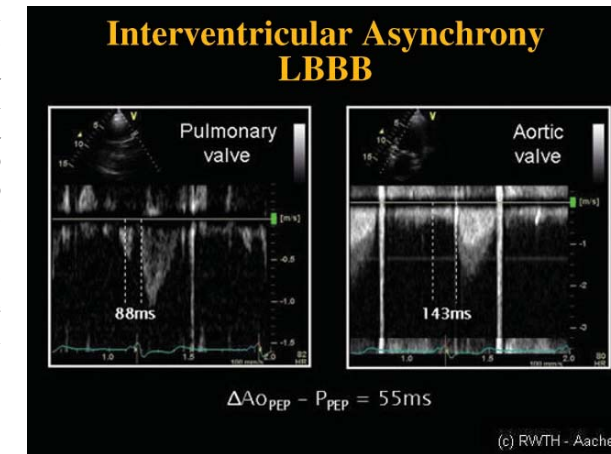


Fig. 4 - Esempio di valutazione dell'asincronia interventricolare, ottenuta con l'impiego del PW Doppler convenzionale, misurando i ritardi elettromeccanici destri (a sinistra), dall'inizio dell'onda q al piede del velocitogramma polmonare, e sinistri (a destra). Per ulteriori spiegazioni si rimanda al testo.

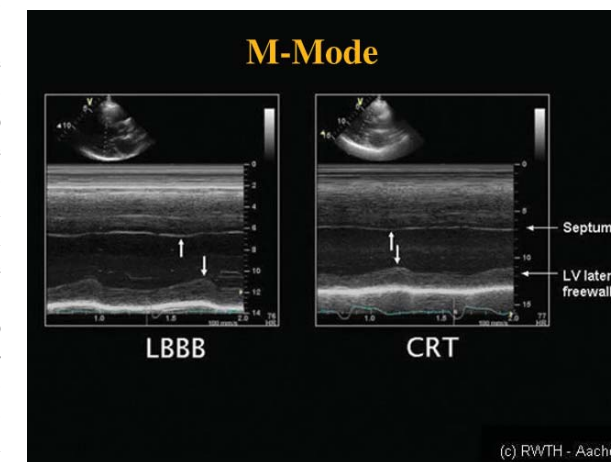


Fig. 5 - Esempio di valutazione dell'asincronia intraventricolare (SPWMD) ottenuta con l'impiego della traccia M-mode, in un caso di CMD con BBS (LBBB), che si riduce marcatamente dopo pacing biventricolare (CRT). Per ulteriori spiegazioni si rimanda al testo.

q-picco velocità sistolica su 12 segmenti del ventricolo sinistro, nei pazienti che presentavano, nel follow-up post-CRT, un favorevole rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a medio-lungo termine.

Una analisi più sofisticata è possibile con l'applicazione del 2D color TDI, mappando i 16 segmenti in cui viene tradizionalmente suddiviso il ventricolo sinistro e confrontando, off-line, le curve di velocità ottenute simultaneamente, nell'ambito dello stesso ciclo cardiaco, a livello dei vari segmenti campionati. A differenza del soggetto normale, in cui si registra una relativa sincronia sia di tipo verticale che orizzontale, degli inizi e dei picchi di velocità, nei soggetti con asincronia intraventricolare le curve di velocità sono caratterizzate da una evidente dispersione dei tempi al picco (Fig. 8).

Altri parametri per una corretta identificazione dei ritardi di attivazione regionale sono derivati da una ulteriore e più recente applicazione del DTI, lo strain e lo strain rate, che misurano rispettivamente l'entità della deformazione sistolica (o diastolica) regionale, espressa percentualmente rispetto alla condizione di riposo (strain), e la velocità con cui la deformazione stessa si verifica (strain rate) (Fig. 9). Tale recente applicazione configura un superamento di quelli che sono i limiti delle curve di velocità segmentarie, che risentono dei movimenti di traslazione e rotazione dell'intero viscere cardiaco, nonché dell'effetto di trascinamento da parte di segmenti attigui. Lo strain e lo strain rate, indipendenti da tali condizionamenti, consentono, entro certi limiti, una corretta

identificazione della contrazione attiva del segmento campionato, con ovvie ripercussioni in termini di valutazione dei ritardi di attivazione regionali. Con l'impiego dello strain e dello strain rate, Sogaard e coll.²⁰ sono stati

in grado di quantificare l'entità dell'asincronia di contrazione intraventricolare in termini di percentuale di segmenti basali del ventricolo sinistro che presentavano una contrazione ritardata, post-sistolica (DLC: ritardata contrazione longitudinale), (Fig.10) documentandone altresì il ruolo di più forte predittore di un favorevole decorso post-CRT. Per le loro implicazioni teoriche, lo strain e lo strain rate appaiono le tecniche più sensibili nella valutazione dei ritardi di attivazione regionale in corso di CMD post-ischemiche, in cui la semplice analisi delle curve di velocità tende a sottostimare il grado di asincronia.

Esperienza del nostro Dipartimento

Nella nostra casistica di 15 pazienti avviati alla terapia di resincronizzazione con indicazione tradizionale basata sulla presenza di CMD con FE < 35%, classe NYHA III-IV e QRS > 150 msec, abbiamo correlato la presenza di dissincronia pre-CRT, espressa in termini di TDI strain rate, al recupero della funzione cardiaca e clinico-funzionale, rispettivamente misurate in termini di FE e di classe NYHA, ad 1 anno di follow up, ai fini di una valutazione di predittività di risposta alla terapia.

Nell'analisi retrospettiva abbiamo valutato i parametri di asincronia intraventricolare sinistra di tipo orizzontale (ritardo di inizio contrazione tra i segmenti basali Setto-Laterale e Anteriore-Inferiore = S-Li ed A-Ii) e la presenza di eventuale DLC misurata come durata media (DLCd, msec) ed estensione percentuale (DLC%) a livello basale²¹. I risultati riportati nella Tab. 1 indicano la DLC

come il migliore predittore di recupero funzionale post-CRT. In particolare, dall'analisi dei dati si evince che la DLC, significativamente ridotta in acuto postimpianto, è un predittore più forte dei due indici di asincronia oriz-

zontale, di fatto ridotti in acuto anche nei pazienti risultati poi No Responders. Esaminando i dati dei pazienti, suddivisi in Responders (R=11/15) e No Responders(NR) sulla base dell'aumento di FE > 5% e riduzione di una classe NYHA ad 1 anno di f.u., sembra emergere un dato contraddittorio, ovvero la presenza di una maggior quota e durata di DLC nei NR. È però altresì evidente come, a differenza di quanto si verifica nei R, nei pazienti NR non è documentabile una significativa riduzione della DLC in acuto postimpianto. Questo potrebbe trovare una spiegazione in forme di CMD ad etiologia ischemica, in cui ci si aspetta una più bassa percentuale di risposta, e che abbiano oltrepassato "un punto di non ritorno", e/o in un non ottimale sito di stimolazione dei cateteri.

Conclusioni

Il ruolo della tecnica ecocardiografica appare dunque insostituibile nella valutazione del paziente candidato alla CRT, sia nella fase pre-impianto, nel tentativo di migliorare la selezione dei soggetti da avviare alla procedura, sia nel follow-up per la valutazione della risposta alla terapia, nei consueti termini anatomici (diametri e volumi ventricolari, geometria di camera, rimodellamento inverso) e funzionali (frazione di eiezione; dp/dt calcolato sul profilo CW Doppler, insufficienza mitralica residua etc.).

Particolarmente cruciale appare il problema della selezione dei pazienti, al fine di ridurre quella quota, attualmente stimata intorno al 30%, di non responders, che compromettono il rapporto costo-beneficio della CRT. Inoltre recenti studi ecocardiografici hanno dimostrato che il sito di stimolazione non sempre coincide con la regione del ventricolo che presenta il maggior ritardo di attivazione²², il che implica che alcuni pazienti, considerati non-responders, siano in realtà stimolati in sede non ottimale. D'altro canto, la

selezione del paziente così come è stata effettuata in tutti i primi trials giunti a completamento (1-3) si è basata sui classici criteri di arruolamento (pazienti con CMD refrattaria al trattamento farmacologico ottimizzato, in classe NYHA III-IV, con EF < 35%) in cui, quale parametro di asincronia, è stata considerata solo la durata del QRS (>150 msec), di cui è stata già discussa l'inadeguatezza. A tale riguardo, il ruolo della tecnica ecocardiografica è senz'altro più consistente, forse superato solo dalla cine RM, di cui è però nota la non fattibilità nel follow-up post-CRT.

Ci appare pertanto lecito concludere che l'ecocardiografia appare oggi presidio diagnostico insostituibile nella gestione della CRT e che una più stretta collaborazione tra elettrofisiologo ed ecocardiografista sia necessaria per dare una risposta alle problematiche ancora in attesa di risposta.

Bibliografia

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344:873-80
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53
3. Gras D, Leclercq C, Tang ASL, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the Multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002, 4: 311-20
4. Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:1417-21
5. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical and hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(pt II): 1713-17
6. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:111-18

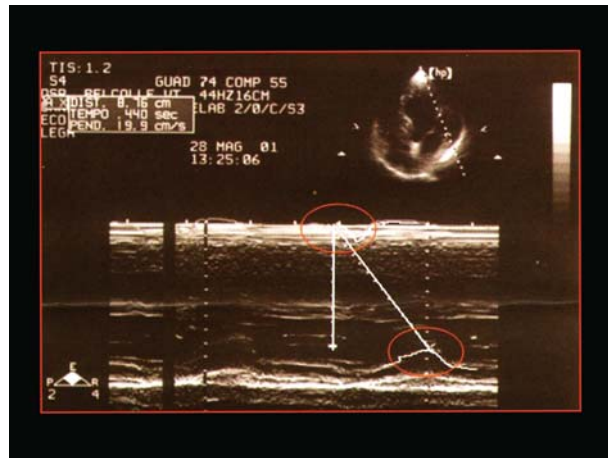


Fig. 6 - Registrazione M-mode dell'anulus laterale mitralico per la valutazione del ritardo elettromeccanico intraventricolare sinistro, misurato dall'inizio dell'onda q all'acme della contrazione della parete laterale (q-acme= 440 msec).

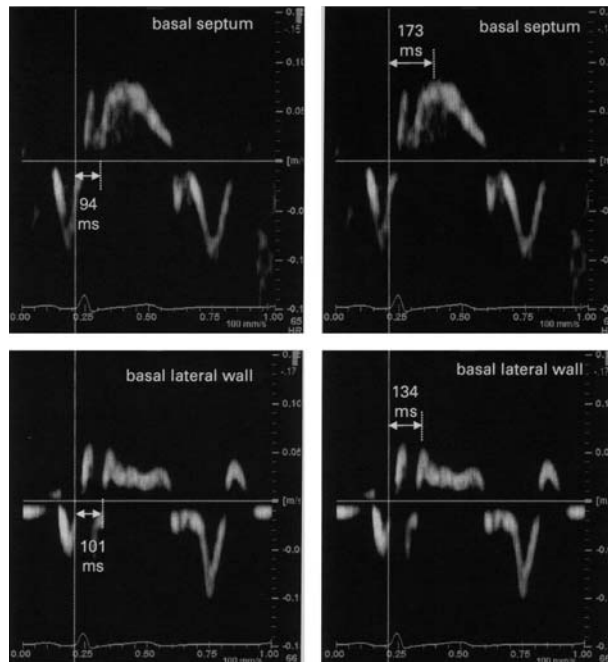


Fig. 7 - Esempio di misurazione dell'intervallo elettromeccanico (onda q-velocità sistolica parietale) ottenuta con l'impiego del pulsed TDI per la valutazione dell'asincronia intraventricolare orizzontale fra pareti contrapposte, in questo caso, setto basale (in alto) e parete laterale basale (in basso). Sono altresì riportate le due possibili modalità di misurazione, ovvero sia tra l'onda q ed il piede (a sinistra) o tra l'onda q ed il picco (a destra) della curva di velocità sistolica regionale.

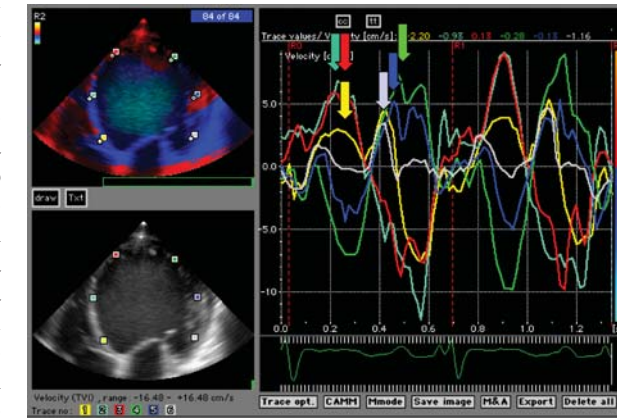


Fig. 8 - Analisi delle curve di velocità miocardica regionale in soggetto con CMPD e BBS: si può notare la diffusa riduzione dell'ampiezza e la marcata dispersione dei tempi al picco.

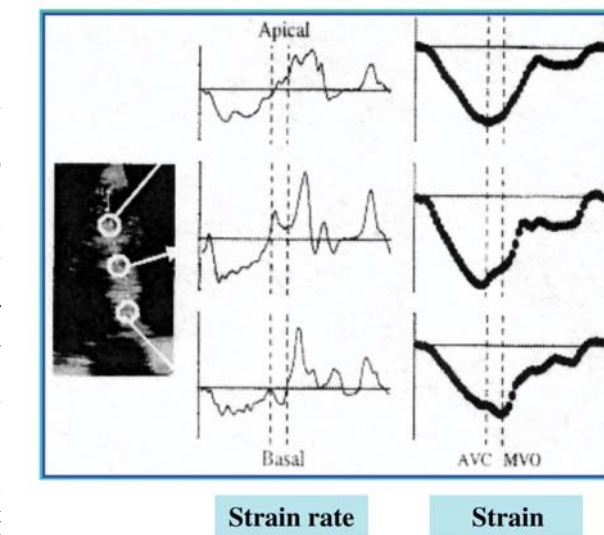


Fig. 9 - Curve di strain rate e strain longitudinale del setto interventricolare, ottenute campionando il setto in 4 camere apicale a livello basale (in basso nella figura), medio ed apicale; AVC e MVO indicano i tempi di chiusura della valvola aortica e di apertura della valvola mitralica, per l'esatta temporizzazione delle fasi del ciclo. Lo strain e lo strain rate negativo indicano una compressione o accorciamento, tipico della deformazione in fase sistolica. Il confronto delle curve di sistole regionale consente una stima accurata ed attendibile dell'asincronia intraventricolare sia di tipo orizzontale che longitudinale.

7. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA et al. Cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalization, and CRT with implantable defibrillator (CRT-D) reduces mortality in chronic heart failure: the COMPANION trial. *HFSA late-breaking clinical trials*. September 24, 2003

8. Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trial* JAMA 2003;289:2685-94

9. Rahko PS, Shaker JA, Salerni R. Reverse closure sequence of the mitral and tricuspid valves in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1114-23

10. Grines CL, Bashore TM, Boudulas H, Olson S, Shaker P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79:845-53

11. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. *Circulation* 2004; 109:300-07

12. The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with implantable cardioverter-defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115-23

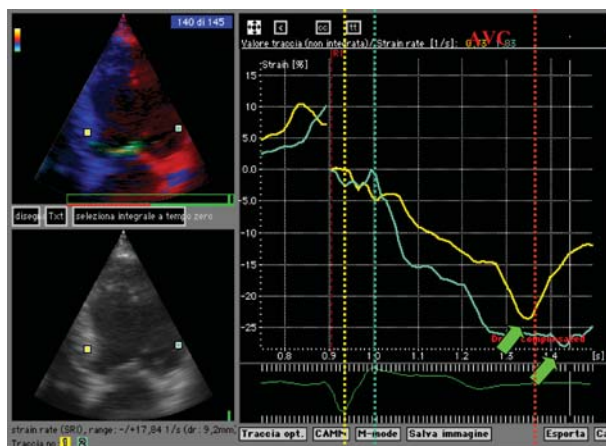


Fig. 10 - Esempio di asincronia orizzontale setto-laterale analizzata con Strain longitudinale evidenziante circa 60 msec di delay all'onset della deformazione (linee tratteggiate gialla e azzurra) e circa 100 msec al picco sistolico Strain (freccia verdi). Si noti la persistenza di deformazione contrattile (DLC) della parete laterale oltre la chiusura dell'aorta marcata dalla linea tratteggiata in arancione (AVC).

15. Auricchio A, Stelbrink C, Block et al. The effects of pacing chamber and atrio-ventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-01

16. Ritter P, Padeletti L, Gillio - Meina L et al determination of the optimal atrio-ventricular delay in DDDpacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Euro-pace* 1999; 1:126-30

17. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1615-22

18. Bax JJ, Marwik TH, Van erven L et al. Evaluation of contractile function following biventricular pacing using colour tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:356A

19. Yu cm, Chau E, Sanderson JE et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45

20. Sogaard P, Egeblad H, Kim Y et al. Tissue Doppler Imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:723-30

	PR	QRS	ΔPEP	ΔS/L i	ΔA-I i	DLC %	DLCdur
NR pre	177±31	152±2	75±29	87±56	61±39	81±37	103±30
NR post	130±14*	135±2	20±14°	35±35*	16±17*	53±37	73±28
R pre	206±28	162±8	53±13	72±38	42±20	33±23	66±48
R post	138±20*	133±1	23±13*	17±16*	16±21*	8±16°	15±29°

* p<0.05 ; °p<0.01 significatività relative ai dati pre-CRT

Tab. 1 - Variazioni dei parametri ECG e di asincronia rilevati nei pazienti pre e post-CRT e suddivisi in Responders (R) e No Responders (NR) ad 1 anno di follow up.

13. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electro-physiol* 2001; 24:1500-06

14. Achilli A, Sassara M, Ficili S et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2117-24

21. Capasso F, Giunta A, Stabile G et al. Left ventricular systolic function improvement after cardiac resynchronization therapy: predictive role of asynchrony indexes assessed by strain rate analysis. *in press Pace* 2005

22. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-99